

Departamento de Imunologia - Instituto de Ciências Biomédicas
Disciplina Imunologia – BMI0296
Curso de Ciências Biológicas (Noturno) - 2ª Avaliação 2016

Nome:

No. USP:

1. (1 ponto). Os linfócitos B e T utilizam moléculas diferentes, embora estruturalmente semelhantes, que reconhecem antígenos. Descreva as semelhanças e diferenças nas propriedades de reconhecimento de antígenos dos linfócitos B e T.

Os receptores nos linfócitos B são as imunoglobulinas, produzidas como um receptor de antígeno ligado a membrana (BCR) e como anticorpos secretados. Os receptores nos linfócitos T apresentam apenas a forma de receptor de superfície (TCR). Os receptores dos linfócitos B são formados por 4 cadeias polipeptídicas, compreendendo 2 cadeias leves idênticas e 2 cadeias pesadas idênticas. A cadeia leve é constituída por 2 domínios: a variável (V) e o constante (C). A cadeia pesada por 1 domínio V e 3 ou 4 domínios C. Os domínios V da cadeia pesada e leve constituem o sítio de ligação do antígeno. Desta forma cada receptor apresenta 2 sítios de ligação com antígeno. Os domínios constantes determinam o isotipo do receptor. Os diferentes isotipos determinam as propriedades funcionais do anticorpo. Do outro lado, o TCR assemelha a região N-terminal do receptor da célula B, sendo constituído por 2 cadeias (alpha e beta), cada uma constituída por 1 domínio V e 1 domínio C. Os domínios V das 2 cadeias formam o sítio de ligação do antígeno.

Tanto os receptores dos linfócitos B que o TCR são moléculas altamente variáveis. Essa variabilidade se concentra na região de ligação com Ag (V) e é determinada por eventos de recombinação somática do DNA genômico.

Os receptores dos linfócitos B ligam-se diretamente a uma ampla variabilidade de antígenos quimicamente diferentes, enquanto o TCR reconhece fragmentos peptídicos ligadas a moléculas MHC (apresentação de antígenos).

2. (1 ponto) De acordo com a teoria da seleção clonal, cada linfócito tem um único tipo de receptor com uma única especificidade. A interação antígeno/receptor de elevada afinidade leva a ativação do linfócito e a expansão de um clone de linfócitos com a mesma especificidade de reconhecimento. Qual é o mecanismo molecular que pode explicar a elevada diversidade dos linfócitos?

Em cada linfócito em desenvolvimento os genes das imunoglobulinas/TCR são montados por meios de recombinação somática de grupos de segmentos gênicos separados, que juntos codificarão o domínio V. Múltiplas versões de cada segmento gênico (V,D,J) são selecionadas ao acaso para

montagem de combinações diferentes que geram os diferentes domínios variáveis. As enzimas RAG-1 e 2 dirigem essa recombinação. Ulterior variabilidade no rearranjo é dada pela adição de nucleotídeos nas junções entre os segmentos V-(D)-J pelas enzimas TdT que correspondem aos domínios CDR. Os linfócitos B são capazes de aumentar a diversidade através de hipermutação somática dependente da enzima AID (reação do centro germinativo).

3. (2 pontos). Sobre os linfócitos B e os anticorpos:

a- Quais são as funções fisiológicas de troca de classe das imunoglobulinas e como esse tipo de diversificação difere daquele conferido pela hipermutação somática?

Enquanto a região variável das imunoglobulinas determina a especificidade de ligação com antígeno, a classe ou isotipo da região constante da cadeia pesada determina a função efetora dos anticorpos. Os linfócitos B naive transcrevem em baixa quantidade os genes para os isotipos de cadeia pesada M e D de superfície (BCR). Quando ativados de modo T independente (ex. por LPS), os linfócitos B aumentam a transcrição do isotipo M e a secreção de IgM. Na presença dos linfócitos Th e de diferentes citocinas, o linfócito B faz a troca de classe e secreta IgG (IFN- γ) ou IgE (IL-4) ou IgA (TGF β). A troca de isotipo inicia somente após a ativação dos linfócitos B pelos linfócitos Th e ocorre nos focos primários e no centro germinativo. Cada isotipo tem uma função efetora específica, sendo que IgM é ótima para ativar sistema complemento, IgG para opsonização, IgE ativa mastócitos e eosinófilos, IgA é secretada nas mucosas e atua na proteção das barreiras naturais. A troca de isotipo não muda a especificidade de ligação com antígeno, mas a ação biológica do anticorpo.

b- Quais antígenos podem ativar os linfócitos B de forma T-dependente?

Somente antígeno proteico pode ativar de modo T-dependente porque linfócitos T apenas reconhecem peptídeos no contexto do MHC.

c- Quais são as vantagens da ativação T dependente do linfócito B?

As vantagens são a produção de anticorpos com aumentada afinidade ao antígeno, com um isotipo mais adequado a resposta contra o antígeno, e a geração de memória imunológica

d- Qual é o papel das IgE na hipersensibilidade de tipo I?

As IgE se ligam ao FcR na superfície de eosinófilos e mastócitos ativando a desgranulação dessas células. Assim na hipersensibilidade de tipo I o indivíduo alérgico apresenta muitas IgE específicas contra antígenos comuns ligadas na membrana de mastócitos e eosinófilos. A um segundo encontro com o antígeno, o antígeno é reconhecido das IgE e ativa rapidamente a desgranulação do conteúdo inflamatório e vasoativo dessas células.

4. (2 pontos) Ativação dos linfócitos T

a. Descreva os sinais necessários para a ativação de um linfócito T.

Os sinais necessários para ativação dos linfócitos T são 3:

- reconhecimento TCR/MHC:Ag
- Interação entre moléculas coestimulatórias na superfície do linfócito T e da célula apresentadora
- Produção de citocinas por célula apresentadora

b. Aonde acontece a ativação?

No linfonodo drenante a região de infecção

c. Que tipo de antígeno pode ativar esses linfócitos?

Antígenos proteicos que podem ser processados no contexto MHC. Os antígenos podem ser tanto extracelulares (MHC-II) que intracelulares (MHC-I).

d. Quais células estão envolvidas?

Linfócitos T CD4+ e células apresentadora de Ag (dendríticas, macrófago, B)

Linfócitos T CD8+ e célula do organismo infectada/danificada

5. (0,5 pontos). Coloque (A) para Th1, (B) para Th2, (C) para Th17 e (D) para Treg:

a- Citocina(s) que induz(em) diferenciação:

(**C**) IL-6 + TGF- β ; (**D**) TGF- β ; (**A**) IL-12 + IFN- γ ; (**B**) IL-4

b-Citocina(s) produzida(s):

(**D**) TGF- β e IL-10; (**B**) IL-4, IL-5 e IL-13; (**C**) IL-17; (**A**) IFN- γ

c- Descreva uma função na imunidade para cada subpopulação:

A: Th1 importante para potencializar a ação dos macrófagos (fagocitose e o killing), produção de IgG e ativação CD8+

B: Th2 induz secreção de IgE, potencializa ação de eosinófilos e mastócitos, induz ativação alternativa dos macrófagos (anti-inflamatória e reparação tecidual)

C: Th17 importante para recrutamento e ativação de neutrófilos e inflamação, e para homeostasia de mucosa

D: Treg inibem a ativação dos linfócitos

6. (0,5 pontos). Os pais de um recém-nascido possuem o seguinte haplótipo de MHC classe I:

Mãe: HLA-A15 / A67 HLA-B27 / B78 HLA-C23 / C55

Pai: HLA-A124 / A67 HLA-B99 / B80 HLA-C33 / C69

Com base nessa informação, qual o haplótipo IMPROVÁVEL para esse bebê?

() HLA-A15 / A67 HLA-B27 / B80 HLA-C23 / C69

() HLA-A67 / A67 HLA-B27 / B99 HLA-C55 / C69

() HLA-A15 / A124 HLA-B78 / B80 HLA-C23 / C33

() HLA-A15 / A67 HLA-B78 / B99 HLA-C33 / C55

(X) HLA-A67 / A67 HLA-B27 / B78 HLA-C23 / C69

7. (2 pontos). Compare e contraste a resposta hospedeira a patógenos bacterianos intracelulares versus extracelulares.

Bactérias extracelulares ativam o sistema complemento, a fagocitose e uma resposta adaptativa de tipo Th1. O sistema complemento pode eliminar a bactéria através de lise direta (MAC), opsonizando a bactéria (C3b) e alterando os leucócitos (C3a e C5a). A ação do complemento é aumentada pela presença eventual de anticorpos (segundo encontro). As bactérias extracelulares serão digeridas e apresentadas através do MHC-II aos CD4+ por células dendríticas ou macrófagos ou linfócitos B. Os linfócitos Th1 através da secreção de IFN-g auxiliam a remoção dessas bactérias potencializando a fagocitose e o killing intracelular dos macrófagos, induzindo a secreção de IgG por linfócitos B e ativando os CD8+. Os anticorpos de tipo IgG são ótimos para opsonizar as bactérias e favorecer a fagocitose, além de poder neutralizar a bactéria. Os CD8+ podem eventualmente remover os macrófagos que não estão conseguindo matar através do killing a bactéria fagocitada. Uma resposta Th17 pode também ser ativada e é importante pela ação fagocitada dos neutrófilos.

Bactérias intracelulares são geralmente bactérias que infectam os fagócitos e são resistentes a digestão/killing. Nesse caso a resposta imune evocada é sempre de tipo Th1 que secretam IFN-g que potencializa a fagocitose, e ativa os linfócitos T CD8+ que podem reconhecer os fagócitos infectados e lisar as células. Os NK podem atuar sendo ativados pelos macrófagos via IL-12 e produzindo IFN-g que potencializa o killing. Quando a resposta Th1 não é bastante eficaz na remoção das bactérias intracelulares, há um desbalanço a favor da resposta Th2 e nesse caso há formação de granuloma.